

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 215/22

⑱ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 D 6

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 25 02 588 A1

⑪

# Offenlegungsschrift 25 02 588

⑫

Aktenzeichen:

P 25 02 588.1

⑬

Anmeldetag:

23. 1. 75

⑭

Offenlegungstag:

29. 7. 76

⑳

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

⑤④

Bezeichnung:

Basisch substituierte Derivate des 7-Amino-2-chinolons, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

⑦①

Anmelder:

Troponwerke Dinklage & Co, 5000 Köln

⑦②

Erfinder:

Aichinger, Gerd, Dipl.-Chem. Dr., 5600 Wuppertal;  
Boltze, Karl-Heinz, Dipl.-Chem. Dr., 5060 Bensberg;  
Jacobi, Haireddin, Dr., 5672 Leichlingen;  
Seidel, Peter-Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 5050 Porz

DI 2502588 A1

*Beschr., Anspr.*

NACHGEPRÜFT

2502588

Basisch substituierte Derivate des 7-Amino-2-chinolons,  
Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als  
Arzneimittel.

Die im folgenden beschriebene Erfindung betrifft neue  
Derivate des 7-Amino-2-chinolons, mehrere Verfahren  
zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arznei-  
mittel, insbesondere als Koronartherapeutika.

609831/0918

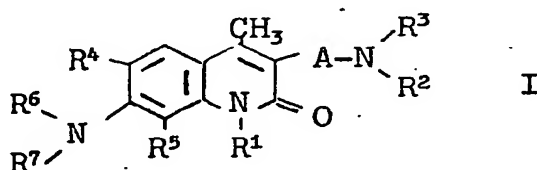
- 2 -

ORIGINAL INSPECTED

Es ist bereits bekanntgeworden, daß Derivate des Cumarins, die in 3-Stellung eine Aminoalkyl-Gruppe und in 7-Stellung einen über Sauerstoff (z.B. Carbochromen, Cassella-Riedel Pharma GmbH) oder Stickstoff (DOS 2 035 536 vom 3.2.1972) an den Aromaten gebundenen Rest tragen, als koronargefäß-erweiternde Arzneimittel Verwendung finden können.

Ebenfalls bekannt sind in 3-Stellung aminoalkylsubstituierte 2-Chinolone mit einer Aetherfunktion in 7-Stellung (DAS 1 216 878 vom 18.5.66, DOS 1 445 591 vom 28.11.68).

In der Deutschen Auslegeschrift DAS 1 019 311 vom 14.11.57 werden 3-Aminoalkyl-2-chinolone mit einer primären, sekundären oder tertiären Aminogruppe in beliebiger Stellung als Ausgangsstoffe erwähnt aber nicht ausdrücklich beschrieben. Es wurde gefunden, daß die neuen 3-Aminoalkyl-7-amino-2-chinolone der Formel I



in welcher

- R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Alkyl steht,
- A für eine unverzweigte oder verzweigte Alkylenkette steht,
- R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Alkyl steht,
- R<sup>3</sup> für Alkyl steht, wobei dieser Alkylrest mit einem Alkyl-

2502588

rest  $R^2$  direkt oder über O, S, NH oder  $NR^8$  zum Ring verknüpft sein kann, wobei  $R^8$  für Alkyl oder Aryl steht,

$R^4$  und  $R^5$  für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy oder Halogen stehen,

$R^6$  für Wasserstoff oder Alkyl steht und

$R^7$  für Wasserstoff, Alkyl oder eine Gruppe  $R^9-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$  steht, wobei

$R^9$  für Alkoxy, Aryloxy oder eine Gruppe  $R^{10}$   $R^{11}$  N, in der

$R^{10}$  für Wasserstoff, Alkyl, Hydroxyalkyl, Cycloalkyl oder Aryl und

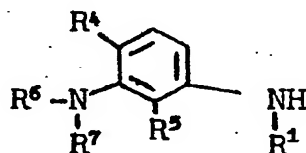
$R^{11}$  für Wasserstoff, Alkyl oder Hydroxyalkyl stehen, steht,

wobei ein Alkylrest  $R^{11}$  mit einem Alkylrest  $R^{10}$  auch direkt oder über O, S, NH oder  $NR^{12}$  zum Ring verknüpft sein kann, wobei  $R^{12}$  für Alkyl, Hydroxyalkyl oder Aryl steht,

koronardilatierende und zentralsedative Wirkungen aufweisen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man 7-Amino-2-chinolon-Derivate der Formel I erhält, wenn man

a) m-Phenylendiamin-Derivate der Formel II



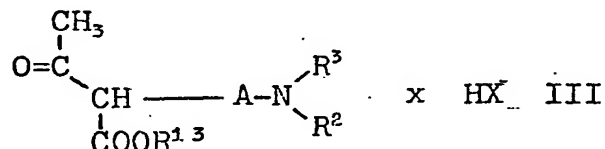
II

609831/0918

2502588

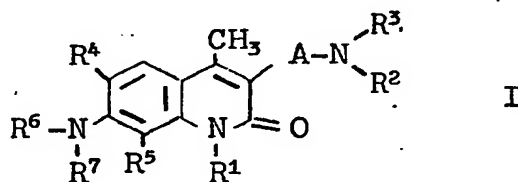
in welcher

$R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^7$  für Wasserstoff oder Alkyl steht, mit den Salzen basisch alkylierter Acetessigsäureester der Formel III



in welcher A,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{13}$  für Alkyl und X für den Rest einer anorganischen Säure steht, zu Derivaten des 7-Amino-2-chinolons der Formel I



in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und A die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^7$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

umsetzt

oder daß man

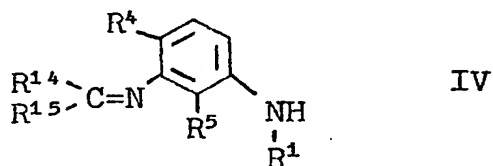
b) für den Fall, daß Verbindungen der Formel I mit  $R^1=\text{Alkyl}$

609831/0918

2502588

und  $R^6=R^7=H$  hergestellt werden sollen,

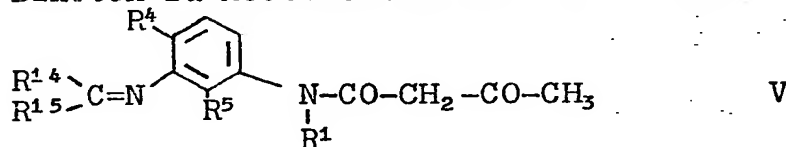
Derivate des m-Phenylendiamins der Formel IV



in der  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

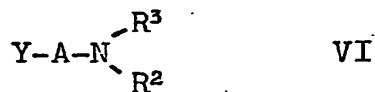
$R^1$  für Alkyl,  $R^{14}$  für Wasserstoff oder Alkyl und  $R^{15}$  für Alkyl oder Aryl stehen,

mit Diketen zu Acetoacetamiden der Formel V



in der  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$  und  $R^{15}$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^1$  für Alkyl steht,

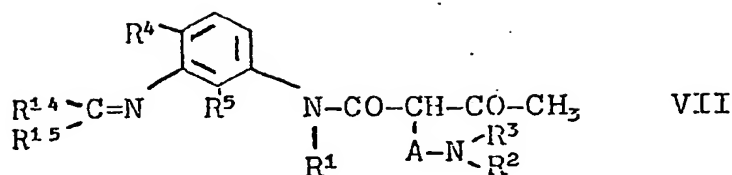
umsetzt, diese anschließend mit reaktionsfähigen Estern von Amino-alkanolen der Formel VI



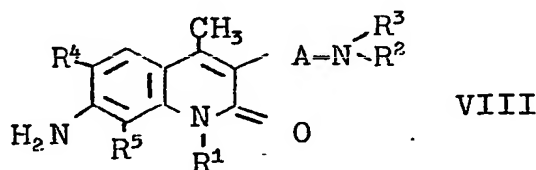
in der  $R^2$ ,  $R^3$  und A die oben angegebene Bedeutung haben und Y für den Rest eines reaktionsfähigen Esters steht, zu den Acetoacetamiden der Formel VII

609831/0918

2502588



in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  und A die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^1$  für Alkyl steht, alkyliert und diese dann unter Hydrolyse der Gruppe  $R^{14}>C=N-R^{15}$  zu den 7-Amino-2-chinolonen der Formel VIII



in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und A die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^1$  für Alkyl steht, ringschließt.

- c) Verbindungen der Formel I, bei denen mindestens einer der Reste  $R^6$  und  $R^7$  für Wasserstoff steht sowie die Verbindungen der Formel VIII können anschließend nach literaturbekannten Methoden, zum Beispiel durch Umsetzung mit Isocyanaten (Houben-Weyl, 4. Auflage, Band 8, S. 157) oder durch Umsetzung mit Chlorameisensäure-alkyl- bzw. -aryl-estern (Houben-Weyl, 4. Auflage, Band 8, S. 138) und gegebenenfalls Umsetzung der dabei erhaltenen Carbamidsäureester mit primären oder sekundären Aminen

609831/0918

2502588

(Houben-Weyl, 4.Auflage, Band 8, S. 161), in die Verbindungen der Formel I mit  $R^7 = R^9 - \text{C} -$ , wobei  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung hat, übergeführt werden.

Die Herstellung von in 3-Stellung nicht basisch substituierten 7-Amino-2-chinolonen durch Kondensation von m-Phenylen-diamin mit Acetessigester bzw. alkylsubstituierten Acetessigestern ist bereits bekannt (L.L.Woods und M.M. Fooladi, Chem.Engng. Data 13, 440 [1968]). Versucht man dieses Verfahren auf basisch alkylierte Acetessigester zu übertragen, so werden unter Aminabspaltung harzige, säureunlösliche Produkte gebildet (vgl. R.H.Baker, G.R. Lappin und B.Riegel, J.Amer.chem.Soc. 68, 1284 [1946]). Auch die Umsetzung der Komponenten in Polyphosphorsäure ist als Herstellungsverfahren nicht geeignet, da einmal ein beträchtlicher Anteil des basischen alkylierten Acetessigesters zersetzt wird ( $\text{CO}_2$ -Entwicklung, erkennbar am heftigen Aufschäumen des Ansatzes) und zum anderen diese Art der Kondensation von Arylaminen mit Acetessigestern entgegen den Angaben in Patenten (Niederl.Pat. 6 403 523 vom 5.10.64, Beispiel 17) nicht zu 2-Chinolonen, sondern zu 4-Chinolonen führt (A.K.Mallams und S.S.Israelstam, J.Org.Chem. 29, 3548 [1964]).

Es war deshalb überraschend, daß die Kondensation von m-Phenylen-diaminen mit den Salzen basisch alkylierter Acet-

609831/0918



2502588

essigester glatt zu den in 3-Stellung basisch alkylierten 7-Amino-2-chinolonen führt. Dabei liegt die Reaktionszeit mit etwa 2-3 Stunden deutlich unter der Zeit von 18 Stunden, die für die bekannten Kondensationen von m-Phenylendiamin mit nicht basisch substituierten Acetessigestern benötigt wird.

Es ist weiterhin bekannt, daß m-Amino-acetoacetanilide durch Erhitzen in schwach saurem, neutralem oder schwach alkalischen wäßrigen Medium in 7-Amino-2-chinolone übergeführt werden können (DBP 958 647 vom 21.2.57). Dieser Ringschluß erfolgt so leicht, daß Alkylierungen an der Methylengruppe des Acetoacetylrests nicht möglich sind, da die Cyclisierung der Alkylierung den Rang abläuft.

Bei unserem Verfahren b) haben wir deshalb die m-Aminogruppe durch die Gruppierung einer Schiffischen Base ersetzt. Dadurch wird der Ringschluß zum 2-Chinolon erschwert und die Alkylierung der Methylengruppe des Acetoacetylrests ermöglicht. Spaltung der Schiffischen Base sowie Cyclisierung zum 2-Chinolon werden anschließend in schwach saurer Lösung in einem Schritt durchgeführt

Die erfindungsgemäßen Stoffe sind Koronartherapeutika mit gleichzeitig zentralen (analgetischen, sedativen, anti-

609831/0918

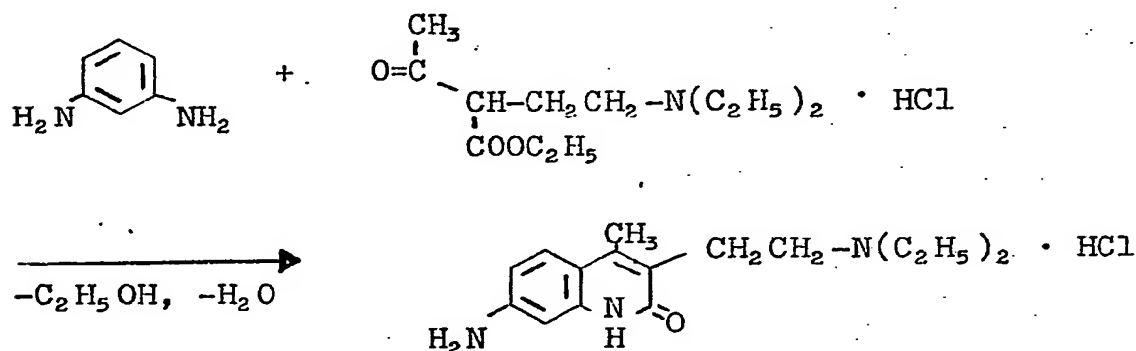
2502588

convulsiven) Eigenschaften.

Darüber hinaus zeigen sie teilweise peripher vasodilatierende Wirkung. Einige Stoffe sind auch antiphlogistisch wirksam. Die erfindungsgemäßen Stoffe stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Verwendet man bei Verfahren a)

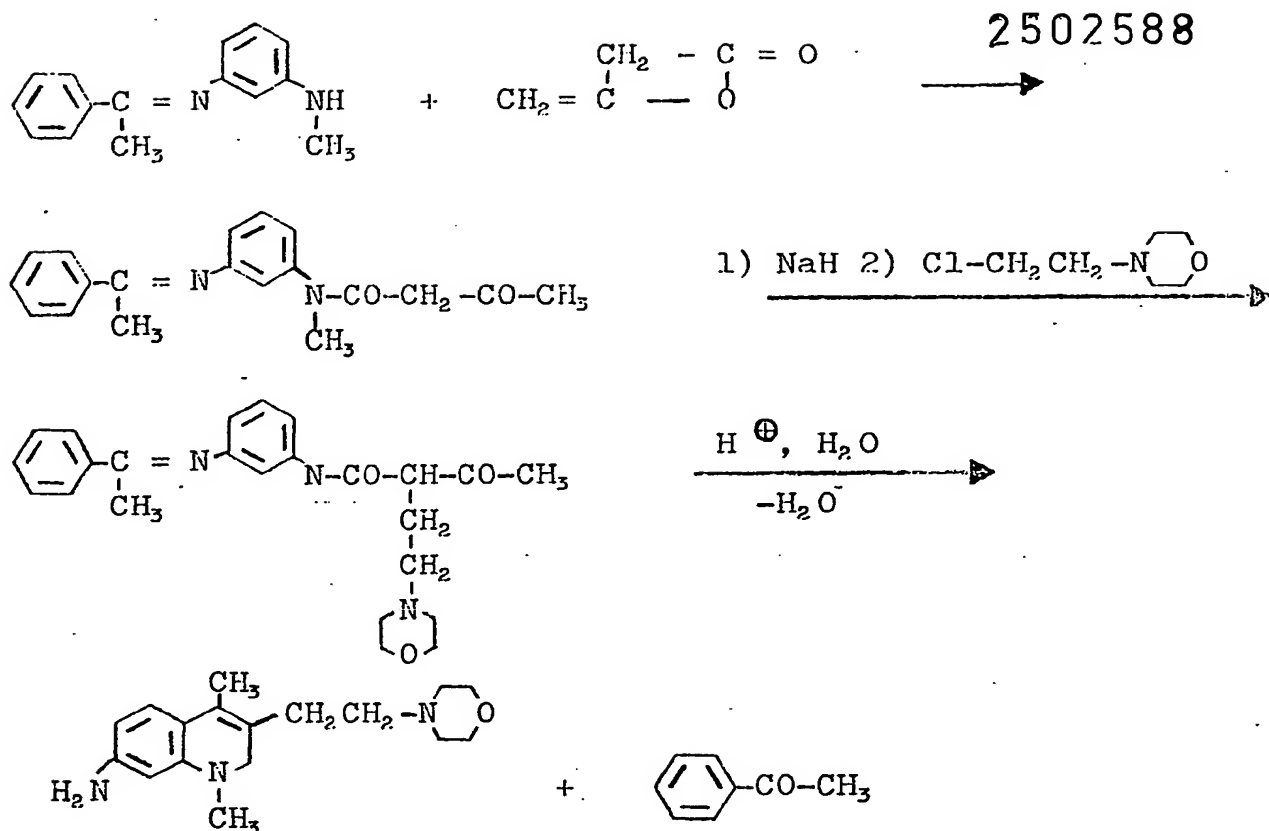
m-Phenylendiamin und das Hydrochlorid des 2-(2-Diäthylamino-äthyl)-acetessigsäureäthylesters als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden :



Verwendet man bei Verfahren b)

3-(1-Phenyl-äthylidenamino)-N-methyl-anilin, Diketen und 2-Morpholino-äthylchlorid als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsverlauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden :

609831/0918

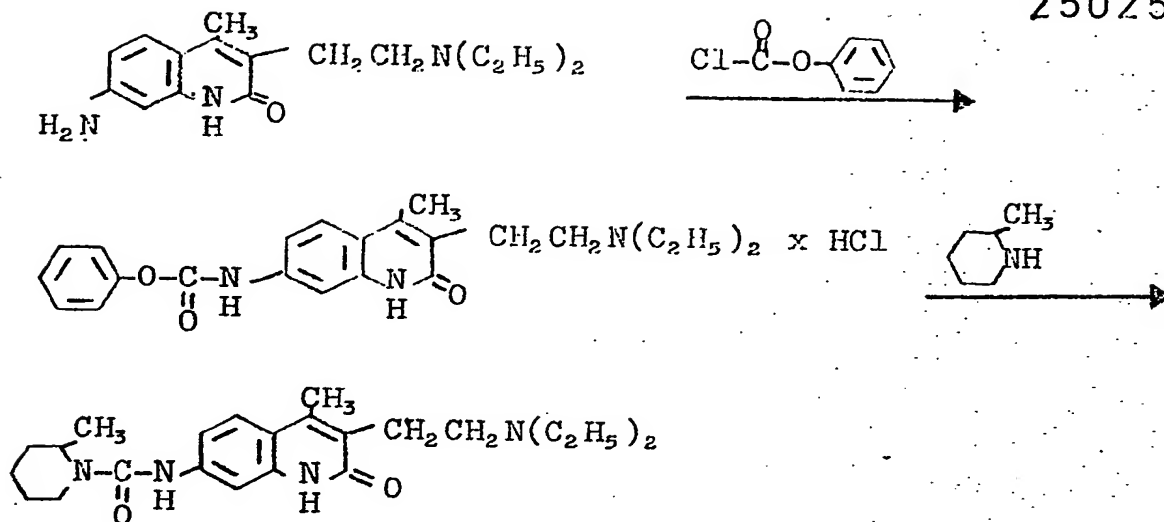


Verwendet man bei Verfahren c)

7-Amino-3-(2-diäthylamino-äthyl)-4-methyl-2-chinolon, Chlor-  
 ameisensäure-phenylester und 2-Methyl-piperidin als Aus-  
 gangsstoffe, so kann der Reaktionsverlauf durch das folgende  
 Formelschema wiedergegeben werden :

609831/0918

2502588



In der Formel II stehen

$\text{R}^1$  vorzugsweise für Wasserstoff oder für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen,

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  vorzugsweise für Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen, eine Alkoxygruppe mit 1-5 C-Atomen oder für Halogen, vorzugsweise Chlor,

$\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  vorzugsweise für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen;

In der Formel III stehen

A vorzugsweise für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 2-5 C-Atomen,

$\text{R}^2$  vorzugsweise für Wasserstoff oder einen geradkettigen

609831/0918

2502588

- oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen,
- R<sup>3</sup> vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen, wobei dieser Alkylrest mit einem Alkylrest R<sup>2</sup> auch direkt oder über O, S, NH oder NR<sup>8</sup> zu einem vorzugsweise 5-7-gliedrigen heterocyclischen Ring verknüpft sein kann und R<sup>8</sup> vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1-5 C-Atomen oder einen Phenylrest steht,
- R<sup>13</sup> vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen und
- X vorzugsweise für ein Halogenatom, besonders Chlor oder Brom.

In den Formeln IV und V stehen

- R<sup>1</sup> vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen,
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> vorzugsweise für Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen, eine Alkoxygruppe mit 1-5 C-Atomen oder für Halogen, vorzugsweise Chlor,
- R<sup>14</sup> vorzugsweise für Wasserstoff oder für einen Alkylrest mit 1-3 C-Atomen und
- R<sup>15</sup> vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1-3 C-Atomen oder für einen Phenylrest.

609831/0918

2502588

In der Formel VI stehen

A vorzugsweise für eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-5 C-Atomen,

R<sup>2</sup> vorzugsweise für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen,

R<sup>3</sup> vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen, wobei dieser Alkylrest mit einem Alkylrest R<sup>2</sup> auch direkt oder über O, S, NH oder NR<sup>8</sup> zu einem vorzugsweise 5-7-gliedrigen heterocyclischen Ring verknüpft sein kann und R<sup>8</sup> vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1-5 C-Atomen oder einen Phenylrest steht, und

Y vorzugsweise für Chlor oder Brom.

In der Formel VII stehen

A vorzugsweise für eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 2-5 C-Atomen,

R<sup>1</sup> vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen,

R<sup>2</sup> vorzugsweise für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen,

R<sup>3</sup> vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen, wobei dieser Alkylrest mit einem Alkylrest R<sup>2</sup> auch direkt oder über O, S, NH oder NR<sup>8</sup> zu einem vorzugsweise 5-7-gliedrigen heterocyclischen

609831/0918

2502588

Ring verknüpft sein kann und  $R^8$  vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1-5 C-Atomen oder einen Phenylrest steht,  $R^4$  und  $R^5$  vorzugsweise für Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen, eine Alkoxygruppe mit 1-5 C-Atomen oder für Halogen, vorzugsweise Chlor,  $R^{14}$  vorzugsweise für Wasserstoff oder für einen Alkylrest mit 1-3 C-Atomen und  $R^{15}$  vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1-3 C-Atomen oder für einen Phenylrest.

Bei den nach Verfahren c) herstellbaren Verbindungen der Formel I mit  $R^7 = R^9-CO$  steht

$R^9$  vorzugsweise für eine Alkoxygruppe mit 1-5 C-Atomen, für die Phenoxygruppe oder eine Gruppe  $NR^{10} R^{11}$ , in der  $R^{10}$  für Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 2-5 C-Atomen, einen 5-7-gliedrigen Cycloalkylrest oder Phenyl und

$R^{11}$  für Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-5 C-Atomen oder eine Hydroxyalkylgruppe mit 2-5 C-Atomen stehen, steht, wobei, ein Alkylrest  $R^{11}$  mit einem Alkylrest  $R^{10}$  auch direkt oder über O, S, NH oder  $NR^{12}$  zu einem vorzugsweise 5-7-gliedrigen heterocyclischen Ring verknüpft sein kann

609831/0918

2502588

und

R<sup>1,2</sup> vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1-5 C-Atomen für einen Hydroxyalkylrest mit 2-5 C-Atomen oder für einen Phenylrest steht.

Die als Ausgangsstoffe erfindungsgemäß verwendbaren m-Phenylendiamine der Formel II sind bereits bekannt.

Als Beispiele seien genannt :

1,3-Phenylendiamin

2-Methyl-1,3-phenylendiamin

4-Methyl-1,3-phenylendiamin

4-Methoxy-1,3-phenylendiamin

4-Chlor-1,3-phenylendiamin

N-Methyl-1,3-phhenylendiamin

N,N-Dimethyl-1,3-phenylendiamin

N,N'-Dimethyl-1,3-phenylendiamin

N,N,N'-Triäthyl-1,3-phenylendiamin

Die als Ausgangsstoffe erfindungsgemäß verwendbaren basisch alkylierten Acetessigester, die in Form der Salze der Formel III (im allgemeinen in Form der Hydrochloride, HX=HCl) eingesetzt werden, sind bekannt bzw. können nach bekannten Verfahren, z.B. durch Alkylierung von Acetessigester mit Aminoalkylhalogeniden in Gegenwart basischer Kondensationsmittel {DRP 48 60 79, Frdl. 16, 2685, (1927-1929)}, herge-

609831/0918



2502588

stellt werden.

Als Beispiele seien genannt :

2-(2-Diäthylamino-äthyl)-acetessigsäureäthylester  
2-(2-Diisopropylamino-äthyl)-acetessigsäureäthylester  
2-(2-Dibutylamino-äthyl)-acetessigsäureäthylester  
2-(2-Diisobutylamino-äthyl)-acetessigsäureäthylester  
2-(2-tert.-Butylamino-äthyl)-acetessigsäureäthylester  
2-(3-Dimethylamino-propyl)-acetessigsäureäthylester  
2-(2-Pyrrolidino-äthyl)-acetessigsäureäthylester  
2-(2-Piperidino-äthyl)-acetessigsäure-äthylester  
2-(2-Morpholino-äthyl)-acetessigsäureäthylester  
2-2-(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)-äthyl7-acetessigsäureäthyl-  
ester.

Die als Ausgangsstoffe erfindungsgemäß verwendbaren Schiffschen Basen der Formel IV können nach bekannten Verfahren (s. z.B. Ramart-Lucas, J.Hoch und M.Martinoff, Bl. 5 4, 481 {1937} ) hergestellt werden. Als Beispiel sei genannt :

N-Methyl-3-(methyl-phenyl-methylenimino)-anilin.

Die als Ausgangsstoffe erfindungsgemäß verwendbaren reaktionsfähigen Ester von Amino-alkanolen der Formel VI sind bekannt.

609831/0918

2502588

Als Beispiele seien genannt :

2-Diäthylamino-äthylchlorid  
2-Diisopropylamino-äthylchlorid  
2-Dibutylamino-äthylchlorid  
2-Diisobutylamino-äthylchlorid  
2-tert.-Butylamino-äthylchlorid  
3-Dimethylamino-propylchlorid  
2-Pyrrolidino-äthylchlorid  
2-Piperidino-äthylchlorid  
2-Morpholino-äthylchlorid  
2-(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)-äthylchlorid

Bei der Verfahrensvariante a) wird vorzugsweise ohne Verdünnungsmittel gearbeitet, oder man verwendet hochsiedende Verdünnungsmittel wie Paraffinöl oder Diphenyläther-Diphenyl-Gemische.

Bei der Verfahrensvariante b) wird für den Schritt der Diketenaddition vorzugsweise ein aromatischer Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol oder Xylol oder ein Ringäther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan als Verdünnungsmittel verwendet. Der Schritt der Alkylierung wird in Wasser oder in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in einem niederen Alkohol wie Methanol, Aethanol oder Isopropanol, in einem niederen Dialkylketon wie Aceton oder Aethylmethyl-keton, in einem niederen Dialkyläther wie Diäthyläther, in einem

609831/0918

2502588

Ringäther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, in Dimethylformamid oder in Dimethylsulfoxid durchgeführt. Der Schritt des Ringschlusses bei gleichzeitiger Spaltung der Schiffischen Base wird vorzugsweise in Wasser durchgeführt.

Bei den unter c) genannten Verfahrensschritten werden für die Isocyanataddition als Verdünnungsmittel inerte organische Lösungsmittel, vorzugsweise aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, niedrigere Dialkyläther wie Diäthyläther oder Ringäther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan verwendet, oder man verwendet einen Ueberschuß des Isocyanats als Verdünnungsmittel.

Für die Umsetzung mit Chlorameisensäureestern werden vorzugsweise aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, Ringäther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder Pyridin als Verdünnungsmittel verwendet.

Für die Umsetzung der Carbamidsäureester mit Aminen werden als Verdünnungsmittel vorzugsweise niedrigere Alkohole wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol, Ringäther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol verwendet, oder man verwendet einen Ueberschuß des Amins als Verdünnungsmittel.

Als basische Kondensationsmittel können beim Alkylierungsschritt der Verfahrensvariante b) alle üblichen Säurebindungsmittel verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalialkanolate, Alkalicarbonate,

609831/0918

2502588

Alkalihydride und Alkaliamide. Als besonders geeignet seien im einzelnen genannt :

Natriumhydroxid, Natriumäthanolat, Kalium-tert.-butanolat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrid, Natriumamid.

Als saure Katalysatoren können beim Cyclisierungsschritt der Verfahrensvariante b), der unter gleichzeitiger Spaltung der Schiffschen Base abläuft, anorganische und organische Säuren verwendet werden. Besonders geeignet sind anorganische Säuren, vorzugsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure.

Die Reaktionstemperaturen können bei den Verfahrensvarianten a) bis c) in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Verfahrensvariante a) zwischen etwa 100 und etwa 200°C, vorzugsweise zwischen 140 und 160°C, bei den Verfahrensvarianten b) und c) zwischen etwa 20 und etwa 150°C, vorzugsweise zwischen 50 und 110°C. Die als Verfahrensvarianten a) bis c) genannten Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahrensvarianten a) bis b) werden die an der Reaktion beteiligten Ausgangsstoffe vorzugsweise jeweils etwa in molaren Mengen eingesetzt. Die Molverhältnisse können jedoch über einen weiten Bereich variiert werden, ohne daß das Ergebnis nach-

609831/0918

2502588

teilig beeinflusst wird. Bei den Reaktionsschritten der Verfahrensvariante c) können so Ausgangsstoffe zum Teil gleichzeitig als Verdünnungsmittel eingesetzt werden. Die bei Verfahrensvariante b) genannten basischen Kondensationsmittel werden in molaren Mengen eingesetzt. Die bei Verfahrensvariante b) genannten säuren Katalysatoren können in katalytischen bis hin zu molaren Mengen eingesetzt werden.

Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen genannt:

7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon

7-Amino-3-(2-diisopropylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon

7-Amino-3-(2-dibutylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon

7-Amino-3-(2-diisobutylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon

7-Amino-3-(2-tert.butylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon

7-Amino-4-methyl-3-(2-pyrrolidinoäthyl)-2-chinolon

7-Amino-4-methyl-3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon

7-Amino-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon

7-Amino-3-2-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-äthyl-4-methyl-2-chinolon

7-Amino-3-(3-dimethylaminopropyl)-4-methyl-2-chinolon

7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4,6-dimethyl-2-chinolon

7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4,8-dimethyl-2-chinolon

7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-6-methoxy-4-methyl-2-chinolon

7-Amino-6-chlor-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon

609831/0918

2502588

3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-methylamino-2-chinolon  
4-Methyl-7-methylamino-3-(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-1,4-dimethyl-7-methylamino-2-chinolon  
1,4-Dimethyl-7-methylamino-3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon  
1,4-Dimethyl-7-methylamino-3-(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-dimethylamino-4-methyl-2-chinolon  
7-Dimethylamino-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon  
1-Aethyl-7-diäthylamino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-  
2-chinolon  
1-Aethyl-7-diäthylamino-4-methyl-3-(2-piperidinoäthyl)-  
2-chinolon  
1-Aethyl-7-diäthylamino-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-  
2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-methoxycarbonylamino-4-methyl-  
2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-phenoxy-carbonylamino-  
2-chinolon, Hydrochlorid  
4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-phenoxy-carbonylamino-  
2-chinolon, Hydrochlorid  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(3-methylureido)-2-chinolon  
6-Chlor-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(3-methylureido)-  
2-chinolon  
4-Methyl-7-(3-methylureido)-3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-(1,3-dimethylureido)-1,4-dimethyl-  
2-chinolon

609831/0918

2502588

7-(3-tert. Butylureido)-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-  
2-chinolon

7-(3-Cyclohexylureido)-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-  
2-chinolon

3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(3-phenylureido)-  
2-chinolon

6-Chlor-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(3-phenylureido)-  
2-chinolon

4-Methyl-7-(3-phenylureido)-3-(2-piperidinoäthyl)-  
2-chinolon

4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-(3-phenylureido)-  
2-chinolon

3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-(3,3-diäthylureido)-4-methyl-  
2-chinolon

3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-(3,3-diisopropylureido)-4-methyl-  
2-chinolon

3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-[3,3-bis(2-hydroxyäthyl)-ureido]-  
4-methyl-2-chinolon

7-(3-Cyclohexyl-3-methyl-ureido)-3-(2-diäthylaminoäthyl)-  
4-methyl-2-chinolon

3-(2-Diisopropylaminoäthyl)-7-(3,3-diisopropylureido)-  
4-methyl-2-chinolon

3-(2-Dibutylaminoäthyl)-7-(3,3-dibutylureido)-4-methyl-  
2-chinolon

609831/0918

2502588

3-(2-Diisobutylaminoäthyl)-7-(3,3-diisobutylureido)-  
4-methyl-2-chinolon  
7-(3,3-Diäthylureido)-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-  
2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(pyrrolidinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-[(3,3-dimethylpyrrolidino)-  
carbonylamino]-4-methyl-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(piperidinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-[(2-methylpiperidino)-  
carbonylamino]-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(morpholinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-[(2-methylmorpholino)-  
carbonylamino]-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-[(4-methylpiperazino)-  
carbonylamino]-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-[(4-phenylpiperazino)-  
carbonylamino]-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-[(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-  
carbonylamino]-4-methyl-2-chinolon  
4-Methyl-3-(2-pyrrolidinoäthyl)-7-(pyrrolidinocarbonylamino)-  
2-chinolon

609831/0918



2502588

4-Methyl-3-(2-piperidinoäthyl)-7-(piperidinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon  
7- { [4-(2-Hydroxyäthyl)-piperazino]-carbonylamino } -4-methyl-  
3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon  
4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-(pyrrolidinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon  
4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-(morpholinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon  
4-Methyl-7-[(2-methylmorpholino)-carbonylamino]-3-  
(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon  
7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-1,4-dimethyl-2-chinolon  
7-Amino-1,4-dimethyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon  
3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-(3,3-diäthylureido)-1,4-dimethyl-  
2-chinolon  
1,4-Dimethyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-(morpholinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon.

Die neuen Verbindungen sind als Arzneimittel, insbeson-  
dere als Gefäß-beeinflussende Wirkstoffe verwendbar.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe haben ein breites und  
vielseitiges pharmakologisches Wirkungsspektrum.

Im einzelnen weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen  
folgende Hauptwirkungen auf:

609831/0918

2502588

- 1) Die Verbindungen bewirken eine starke Erweiterung der Herzkranzgefäße, die verbunden ist mit einer starken Zunahme der Sauerstoff-Konzentration im koronarsinösen Blut. Herzfrequenz und arterieller Blutdruck werden dabei im allgemeinen nur geringfügig verändert.
- 2) Die Verbindungen besitzen Wirkung auf die Gefäßweite der peripheren Arterien und erhöhen den Blutfluß, d.h. sie gehören zu den peripheren Vasodilatoren.
- 3) Die Verbindungen zeigen zentrale, insbesondere analgetische, sedative und antikonvulsive Wirksamkeit.
- 4) Die Verbindungen zeigen antiphlogistische Wirksamkeit.

Die neuen Verbindungen sind demnach zur Vorbeugung, Besserung und Heilung von Erkrankungen geeignet, bei denen insbesondere die oben angegebenen Effekte erwünscht sind.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren Salze enthalten oder die aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen bestehen sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

609831/0918

2502588

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder  $1/2$ ,  $1/3$  oder  $1/4$  einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure,

609831/0918

2502588

(b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natrium<sup>bi</sup>carbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin, und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit, und (i) Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyäthylenglykole oder Gemische der unter (a) - (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Ueberzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffen auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyäthylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett, und höhere Ester (z.B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

609831/0918

2502588

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Aethylalkohol, Isopropylalkohol, Aethylacetat, Aethylcarbonat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyäthylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Aethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. äthoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyäthylensorbit- und -sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

609831/0918

2502588

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 , vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer Verbindungen der Formel I und/oder deren Salzen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder deren Salze sowie von pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren Salze enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung von Erkrankungen.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können vorzugsweise oral, parenteral und/oder rectal, vorzugsweise oral und parenteral, und intravenös appliziert werden.

609831/0918

2502588

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei parenteraler (intravenöser) Applikation in Mengen von etwa 0,005 bis etwa 10, vorzugsweise von 0,02 bis 5 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden und bei oraler Applikation in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 50, vorzugsweise 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 10, insbesondere 1 bis 6 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

609831/0918

2502588

Die Koronarwirkung einiger charakteristischer erfindungsge-  
mäßiger Verbindungen kann durch die in der Tabelle 1 ent-  
haltenen Versuchsergebnisse demonstriert werden.

Tabelle 1

Verbindung am Beispiel Nr.	Dosis (mg/kg-i.v.)	Erhöhung Blutfluß Koronarsinus [ % ]	Steigerung der Sauerstoffsättigung [ % ]
6	2,0	> 100	> 50
14	2,0	> 100	30-50
25	2,0	> 100	10-20
43	2,0	50-100	20-30
44	2,0	> 100	10-20
45	2,0	50-100	30-50
46	2,0	> 100	10-20
47	2,0	> 100	20-30
49	2,0	> 100	20-30
56	2,0	> 100	20-30
60	2,0	> 100	10-20
61	2,0	50-100	20-30
62	2,0	> 100	30-50
63	2,0	50-100	30-50
68	2,0	50-100	> 50

Die Koronarwirkung wurde nach allgemein üblichen, literatur-  
bekannten Methoden an narkotisierten herzkatheterisierten  
Bastardhunden durch Messung des Koronarsinusflusses und des  
Sauerstoffsättigungsanstiegs im Koronarsinus festgestellt.

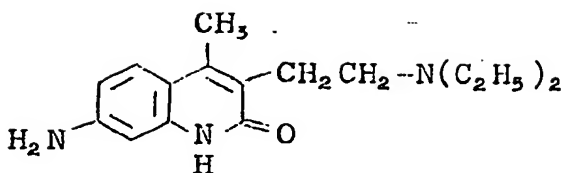
Die Herstellung der neuen Verbindungen soll anhand der  
folgenden Beispiele erläutert werden.

609831/0918



2502588

Beispiel 1



22,9 g (0,1 Mol) 2-(2-Diäthylaminoäthyl)-acetessigsäureäthylester werden in 50 ml Aethanol gelöst, die Lösung wird unter Kühlung mit äthanolischer Salzsäure neutralisiert und das Aethanol anschließend i. Vak. am Rotationsverdampfer abdestilliert. Zum zähflüssigen Eindampfrückstand gibt man 10,8 g (0,1 Mol) 1,3-Phenylendiamin zu und erhitzt das Reaktionsgemisch in einem vorgeheizten Ölbad 2 Stdn. auf 150-160°. Das erstarrte Reaktionsgemisch wird anschließend mit Aethanol versetzt und unter Rückfluß kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Man läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab und trocknet ihn. Er wird dann in Wasser gelöst, die Lösung mit 2n Natronlauge alkalisch gestellt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert: man erhält 14,2 g (52 % d.Th.) 7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-quinolon, Fp. 178-180°.

$C_{16}H_{23}N_3O$ (273,4)	ber.	C 70,29	H 8,48	N 15,37
	gef.	C 70,7	H 8,2	N 15,2

609831/0918

2502588

Analog wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

Beispiel

Nr.

- 2 7-Amino-3-(2-diisopropylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon, Fp. 175-177°
- 3 7-Amino-3-(2-dibutylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon, Fp. 128°
- 4 7-Amino-3-(2-diisobutylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon, Fp. 190-192°
- 5 7-Amino-3-(2-tert.butylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon, Fp. 224-227°
- 6 7-Amino-4-methyl-3-(2-pyrrolidinoäthyl)-2-chinolon, Fp. 227-229°
- 7 7-Amino-4-methyl-3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon, Fp. 225-227°
- 8 7-Amino-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon, Fp. 246-249°
- 9 7-Amino-3-[2-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-äthyl]-4-methyl-2-chinolon, Fp. 210-212°
- 10 7-Amino-3-(3-dimethylaminopropyl)-4-methyl-2-chinolon, Fp. 210-212°
- 11 7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4,6-dimethyl-2-chinolon, Fp. 181-184°
- 12 7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4,8-dimethyl-2-chinolon, Fp. 218°

609831/0918

2502588

Beispiel

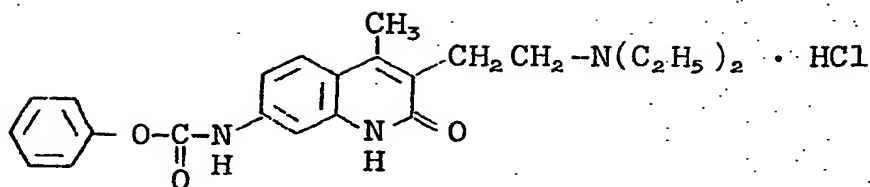
Nr.

- 13 7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-6-methoxy-4-methyl-2-chinolon, Fp. 184-186°
- 14 7-Amino-6-chlor-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon, Fp. 186-188°
- 15 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-methylamino-2-chinolon, Fp. 146-147°
- 16 4-Methyl-7-methylamino-3-(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon, Fp. 278-280°
- 17 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-1,4-dimethyl-7-methylamino-2-chinolon, Fp. 160-162°
- 18 1,4-Dimethyl-7-methylamino-3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon, Fp. 207-209°
- 19 1,4-Dimethyl-7-methylamino-3-(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon, Fp. 213-214°
- 20 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-dimethylamino-4-methyl-2-chinolon, Fp. 188-190°
- 21 7-Dimethylamino-4-methyl-3-(2-morpholinäthyl)-2-chinolon, Fp. 295-297°
- 22 1-Aethyl-7-diäthylamino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon, Kp.<sub>0,8</sub> = 238-242°
- 23 1-Aethyl-7-diäthylamino-4-methyl-3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon, Kp.<sub>1,2</sub> = 266-270°
- 24 1-Aethyl-7-diäthylamino-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon, Kp.<sub>0,5</sub> = 252-254°.

609831/0918

2502588

Beispiel 25



Zu 8,2 g (0,03 Mol) 7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren 4,8 g (0,03 Mol) Chlorameisensäurephenylester zu und verrührt das Reaktionsgemisch 18 Stdn. bei Raumtemperatur. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt, mit Tetrahydrofuran gewaschen, getrocknet und aus Aethanol umkristallisiert: man erhält 7,8 g (60 % d.Th.) 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-phenoxy-carbonylamino-2-chinolon-hydrochlorid, Fp. 240 - 241°.

$C_{23}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl$ (430)	ber.	C 64,24	H 6,56	N 9,77	Cl 8,25
	gef.	C 63,7	H 6,4	N 9,5	Cl 8,1

Durch Behandlung des erhaltenen Hydrochlorids z.B. mit wäßriger Natriumbicarbonatlösung kann die freie Base, 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-phenoxy-carbonylamino-2-chinolon, hergestellt werden.

Analog wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

609831/0918

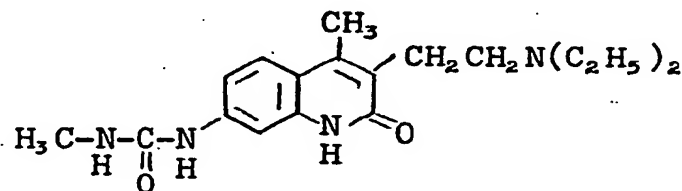
2502588

Beispiel

Nr.

- 26 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-methoxycarbonylamino-4-methyl-2-chinolon, Fp. 200°
- 27 4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-phenoxy-carbonylamino-2-chinolon, Hydrochlorid, Fp. 271-274°
- 28 3-(2-Diisopropylaminoäthyl)-4-methyl-7-phenoxy-carbonyl-amino-2-chinolon, Fp. 271-274°
- 29 3-(2-Dibutylaminoäthyl)-4-methyl-7-phenoxy-carbonylamino-2-chinolon, Hydrochlorid, Fp. 200°
- 30 3-(2-Diisobutylaminoäthyl)-4-methyl-7-phenoxy-carbonyl-amino-2-chinolon, Hydrochlorid, Fp. 180°
- 31 4-Methyl-7-phenoxy-carbonylamino-3-(2-pyrrolidinoäthyl)-2-chinolon, Hydrochlorid, Fp. 250°
- 32 4-Methyl-7-phenoxy-carbonylamino-3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon, Hydrochlorid, Fp. 250°
- 33 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-1,4-dimethyl-7-phenoxy-carbonyl-amino-2-chinolon, Hydrochlorid, Fp. 220°
- 34 1,4-Dimethyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-phenoxy-carbonyl-amino-2-chinolon, Hydrochlorid, Fp. 240°

Beispiel 35



609831/0918

2502588

Zu 13,7 g (0,05 Mol) 7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-2-chinolon in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man 2,85 g (0,05 Mol) Methylisocyanat zu und verrührt dann den Ansatz 18 Stdn. bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Niederschlag abgesaugt, mit Tetrahydrofuran gewaschen, getrocknet und aus Dimethylformamid umkristallisiert: man erhält 9 g (55 % d.Th.) 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(3-methylureido)-2-chinolon, Fp. 260-262°.

$C_{18}H_{26}N_4O_2$ (330,5)	ber.	C 65,41	H 7,93	N 16,96
	gef.	C 66,0	H 7,6	N 17,1

Analog wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

#### Beispiel

Nr.

- 36 6-Chlor-3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(3-methylureido)-2-chinolon, Fp. 226-228°
- 37 4-Methyl-7-(3-methylureido)-3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon, Fp. 260°
- 38 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-(1,3-dimethylureido)-1,4-dimethyl-2-chinolon, Fp. 152-154°
- 39 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(3-phenylureido)-2-chinolon, Fp. 262-265°

609831/0918

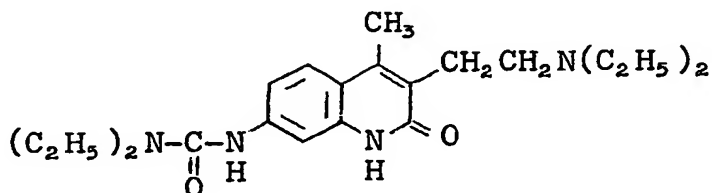
2502588

Beispiel

Nr.

- 40 6-Chlor-3-(2-diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(3-phenylureido)-2-chinolon, Fp. 244-246°
- 41 4-Methyl-7-(3-phenylureido)-3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon, Fp. 282°
- 42 4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-(3-phenylureido)-2-chinolon, Fp. 273-276°

Beispiel 43



17,2 g (0,04 Mol) 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-phenoxy-carbonylamino-2-chinolon-hydrochlorid werden in 30 ml Diäthylamin unter Rühren 3 Stdn. auf 110° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Aether versetzt, der erhaltene Niederschlag abgesaugt, mit Aether gewaschen und getrocknet. Aus Aethanol/Wasser (4:1) erhält man 7,7 g (52 % Th.) 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-(3,3-diäthylureido)-4-methyl-2-chinolon, Fp. 217-219°.

$C_{24}H_{32}N_4O_2$ (372.5)	ber.	C 67,71	H 8,66	N 15,04
	gef.	C 67,8	H 8,9	N 15,2

Analog wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

609831/0918

2502588

Beispiel

Nr.

- 44 7-(3-tert. Butylureido)-3-(2-diäthylaminoäthyl)-  
4-methyl-2-chinolon, Fp. 287-290°
- 45 7-(3-Cyclohexylureido)-3-(2-diäthylaminoäthyl)-  
4-methyl-2-chinolon, Fp. 259-260°
- 46 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-(3,3-diisopropylureido)-  
4-methyl-2-chinolon, Fp. 270-275°
- 47 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7- $\overline{[}$ 3,3-bis(2-hydroxyäthyl)-  
ureido $\overline{]}$ -4-methyl-2-chinolon, Fp. 205-207°
- 48 7-(3-Cyclohexyl-3-methyl-ureido)-3-(2-diäthylamino-  
äthyl)-4-methyl-2-chinolon, Fp. 261-264°
- 49 3-(2-Diisopropylaminoäthyl)-7-(3,3-diisopropylureido)-  
4-methyl-2-chinolon, Fp. 286-290°
- 50 3-(2-Dibutylaminoäthyl)-7-(3,3-dibutylureido)-  
4-methyl-2-chinolon, Fp. 175°
- 51 3-(2-Diisobutylaminoäthyl)-7-(3,3-diisobutylureido)-  
4-methyl-2-chinolon, Fp. 173°
- 52 7-(3,3-Diäthylureido)-4-methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-  
2-chinolon, Fp. 275°
- 53 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(pyrrolidinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon, Fp. 268-272°
- 54 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7- $\overline{[}$ (3,3-Dimethylpyrrolidino)-  
carbonylamino $\overline{]}$ -4-methyl-2-chinolon, Fp. 280-284°
- 55 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(piperidinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon, Fp. 258-260°

609831/0918



2502588

Beispiel

Nr.

- 56 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-[(2-methylpiperidino)-  
carbonylamino]-2-chinolon, Fp. 192-194°
- 57 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-(morpholinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon, Fp. 250-252°
- 58 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-[(2-methylmorpholino)-  
carbonylamino]-2-chinolon, Fp. 260-264°
- 59 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-[(4-methylpiperazino)-  
carbonylamino]-2-chinolon, Fp. 244-246°
- 60 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-[(4-phenylpiperazino)-  
carbonylamino]-2-chinolon, Fp. 263-265°
- 61 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-[(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-  
carbonylamino]-4-methyl-2-chinolon, Fp. 240-244°
- 62 4-Methyl-3-(2-pyrrolidinoäthyl)-7-(pyrrolidinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon, Fp. 277-279° ✓
- 63 4-Methyl-3-(2-piperidinoäthyl)-7-(piperidinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon, Fp. 288-290°
- 64 7-{[4-(2-Hydroxyäthyl)-piperazino]-carbonylamino}-  
4-methyl-3-(2-piperidinoäthyl)-2-chinolon, Fp. 231-233°
- 65 4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-(pyrrolidino-  
carbonylamino)-2-chinolon, Fp. 282-286°
- 66 4-Methyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-(morpholinocarbonyl-  
amino)-2-chinolon, Fp. 286-288°
- 67 4-Methyl-7-[(2-methylmorpholino)-carbonylamino]-  
3-(2-morpholinoäthyl)-2-chinolon, Fp. 292-294°

609831/0918

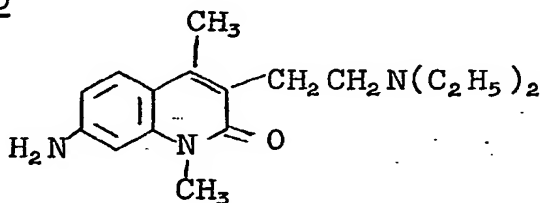
2502588

Beispiel

Nr.

- 68 3-(2-Diäthylaminoäthyl)-7-(3,3-diäthylureido)-  
1,4-dimethyl-2-chinolon, Fp. 178-179°
- 69 1,4-Dimethyl-3-(2-morpholinoäthyl)-7-(morpholino-  
carbonylamino)-2-chinolon, Fp. 255-258°

Beispiel 70



44 g (0,2 Mol) N-Methyl-3-(methyl-phenyl-methylenimino)-anilin werden in 200 ml trockenem Toluol gelöst. Man erhitzt die Lösung unter Rühren zum Sieden und tropft 16,8 g (0,2 Mol) Diketen zu. Nachdem der Ansatz weitere 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht hat, wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Man löst das Rohprodukt in wenig absolutem Aethanol, tropft diese Lösung zur Lösung von 4,6 g (0,2 Grammatom) Natrium in 200 ml absolutem Aethanol zu und verrührt den Ansatz 6 Stdn. bei Raumtemperatur. Anschließend werden 29,8 g (0,22 Mol) 2-Diäthylamino-äthylchlorid zugetropft und das Reaktionsgemisch 18 Stdn. bei Raumtemperatur und 1 Stde. bei Rückflußtemperatur verrührt. Das Aethanol wird dann i.Vak. abdestilliert, der Rückstand zwischen Tetrahydrofuran und Wasser verteilt, die Tetrahydrofuranphase abgetrennt,

609831/0918

2502588

getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, das Gemisch mit Salzsäure schwach sauer gestellt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen entfernt man das abgespaltene Acetophenon durch Extraktion mit Aether, stellt die wäßrige Phase alkalisch und extrahiert sie mit Tetrahydrofuran. Der Eindampfrückstand der mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Tetrahydrofuranphase kristallisiert, wird mit wenig Acetonitril verrieben, abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert: man erhält 3,8 g (7 % d.Th.) 7-Amino-3-(2-diäthylaminoäthyl)-1,4-dimethyl-2-chinolon, Fp. 181-184°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ (287,4)	ber.	C 71,04	H 8,77	N 14,62
	gef.	C 71,2	H 8,5	N 14,9

Analog wurde die folgende Verbindung erhalten:

Beispiel

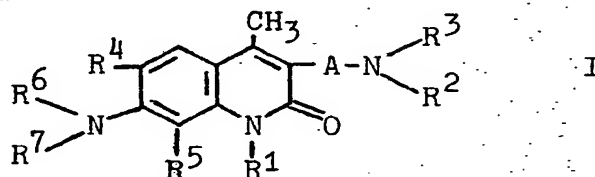
Nr.

71 7-Amino-1,4-dimethyl-3-(2-morpholinoäthyl)-  
2-chinolon, Fp. 210-212°.

609831/0918

# P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Substituierte 3-Aminoalkyl-7-amino-2-chinolone der allgemeinen Formel I



und ihre mit physiologisch verträglichen Säuren gebildeten Salze, in welcher bedeuten

$R^1$  ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

A eine unverzweigte oder verzweigte Alkylenkette mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

$R^2$  ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

$R^3$  einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

wobei dieser Alkylrest mit dem Alkylrest  $R^2$  direkt oder über O, S, NH oder  $NR^8$  zu einem 5-bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring verknüpft sein kann, wobei

-P 2- 44

$R^8$  für einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Arylrest steht, 2502588

$R^4$  und  $R^5$  ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein Halogenatom,

$R^6$  ein Wasserstoffatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, und

$R^7$  ein Wasserstoffatom, einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe  $R^9-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ , wobei

$R^9$  für eine Alkoxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Aryloxygruppe oder eine Gruppe  $R^{10} R^{11} N$  steht, in der

$R^{10}$  für ein Wasserstoffatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkyl- oder Arylrest und

$R^{11}$  für ein Wasserstoffatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen stehen, wobei der Alkylrest  $R^{11}$  mit dem Alkylrest  $R^{10}$  auch direkt oder über O, S, NH oder  $NR^{12}$  zu einem 5-bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring verknüpft sein kann, wobei

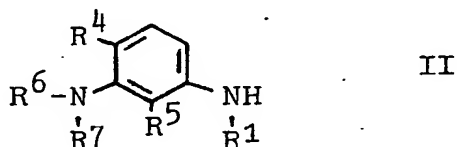
$R^{12}$  für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit

609831/0918

1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit  
2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder für einen Arylrest steht.

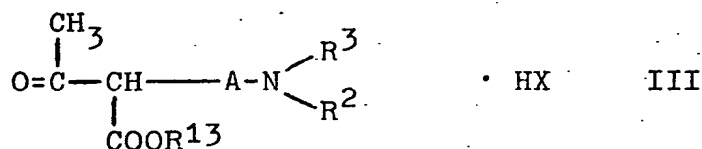
2. Verfahren zur Herstellung von substituierten 3-Aminoalkyl-7-amino-2-chinolonen der allgemeinen Formel I, in welcher A und  $R^1$  bis  $R^7$  die vorstehend angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) m-Phenylendiamin-Derivate der allgemeinen Formel II



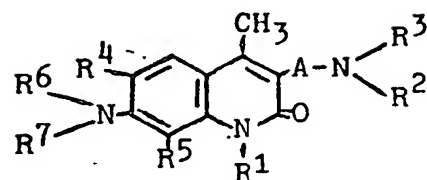
in welcher

$R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^7$  für ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, mit den Salzen basisch alkylierter Acetessigsäureester der Formel III



in welcher A,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{13}$  für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und X für den Rest einer anorganischen Säure steht,  
zu Verbindungen der allgemeinen Formel I



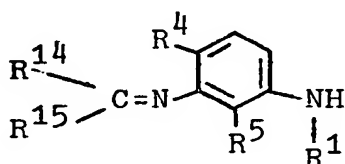
I

in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und A die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^7$  für ein Wasserstoffatom oder eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, umgesetzt, oder

b) für den Fall, daß Verbindungen der Formel I mit einem Alkylrest als  $R^1$  und  $R^6=R^7=H$  hergestellt werden sollen,

Derivate des m-Phenylendiamins der allgemeinen Formel IV



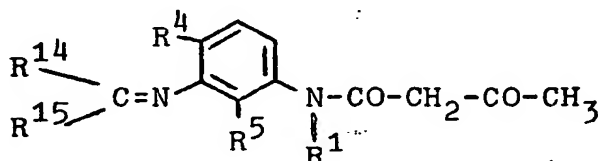
IV

in der  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

$R^{14}$  für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest von 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, und

$R^{15}$  für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder einen Arylrest stehen,

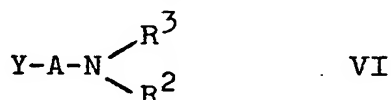
mit Diketen zu Acetoacetamiden der Formel V



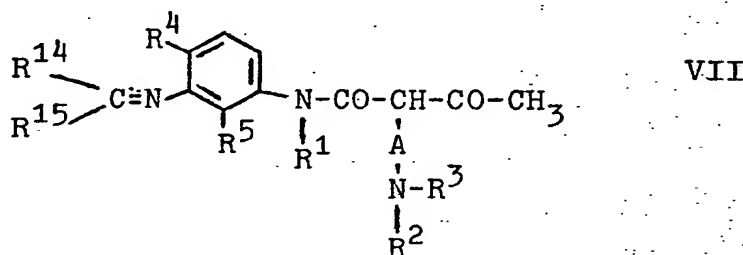
V

in der  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$  und  $R^{15}$  die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^1$  für einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht,

umsetzt, diese anschließend mit reaktionsfähigen Estern von Amino-alkanolen der allgemeinen Formel VI

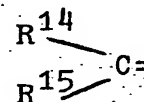


in der  $R^2$ ,  $R^3$  und A die oben angegebene Bedeutung haben und Y für den Rest eines reaktionsfähigen Esters steht, zu den Acetoacetamiden der allgemeinen Formel VII

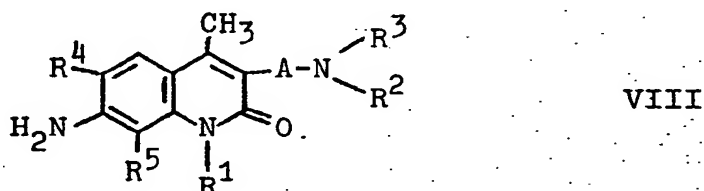


in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  und A die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^1$  für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht,

alkyliert und diese dann unter Hydrolyse der Gruppe



zu den 7-Amino-2-chinolonen der allgemeinen Formel VIII



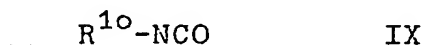
in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und A die oben angegebene Bedeutung haben und  $R^1$  für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht,

ringschließt, oder



c) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher A und  $R^1$  bis  $R^7$  die oben angeführte Bedeutung haben, bei denen aber mindestens einer der Reste  $R^6$  und  $R^7$  für ein Wasserstoffatom steht, oder

Verbindungen der Formel VIII, in welcher A und  $R^1$  bis  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit Isocyanaten der allgemeinen Formel IX

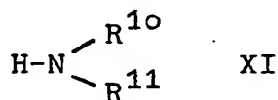


in welcher  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Hydroxyalkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Cyclohexylrest oder einen Arylrest bedeuten, umgesetzt, oder

d) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher A und  $R^1$  bis  $R^7$  die oben angeführte Bedeutung haben, bei denen jedoch einer der Reste  $R^6$  oder  $R^7$  für ein Wasserstoffatom steht oder Verbindungen der allgemeinen Formel VIII, in welcher A und  $R^1$  bis  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben, mit Chlorameisensäureestern der allgemeinen Formel X



in welcher Z für eine Arylgruppe oder Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen steht, umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher A und  $R^1$  bis  $R^6$  die oben angeführte Bedeutung haben,  $R^7$  für den Rest  $R^9-C(=O)-$  steht, in welchem  $R^9$  eine Alkoxy- oder Aryloxygruppe bedeutet, mit Aminen der allgemeinen Formel XI



in welcher  $R^{10}$  und  $R^{11}$  die oben angeführte Bedeutung haben, zur Reaktion bringt und gegebenenfalls mit physiologisch verträglichen Säuren deren Salze herstellt.

3. Koronardilatatorisch wirksame pharmakologische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der allgemeinen Formel I, auch in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, zusammen mit festen oder flüssigen Träger- und Hilfsstoffen.
-